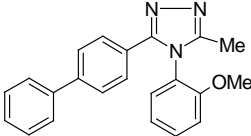
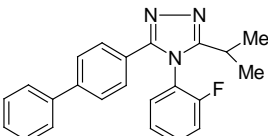
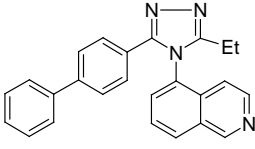
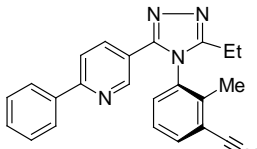


論文 内 容 要 旨

報 告 番 号	乙 創 第 2 号	氏 名	菅根 隆史
学位論文題目	選択的グリシントランスポーター 1 (GlyT1) 阻害薬の合成と構造活性相関に関する研究		
内容要旨			
<p>著者らは強力かつ選択的な新規 GlyT1 阻害剤の創製を目指し、HTS から得られたトリアゾール誘導体 1 から合成展開を行った結果、以下の知見を得た。</p> <p>1) トリアゾール4位ベンゼン環のオルト位に嵩高さの低い置換基を導入することでGlyT1阻害活性が向上することを見出した。また、トリアゾール 5 位の置換基が GlyT2 との選択性に変化を与えることも明らかにし、化合物 1 と比べ高い GlyT1 阻害活性、選択性を有する化合物 5o を見出した。</p> <p>2) 化合物 5o の問題点であった溶解性と選択性の改善を目的に、トリアゾール 4 位に種々の 2 環性芳香環を導入した。その結果、選択性が 38 倍まで向上したイソキノリン体 22g を見出した。化合物 22g は 5o と比べ溶解性が改善(5 μM, pH 6.8)するとともに、(+)-HA966 誘発運動亢進作用を 3 mg/kg po で抑制し、化合物 5o と比べ大きく in vivo 薬効を改善させることに成功した。</p> <p>3) 選択性と溶解性の更なる改善を目的に、トリアゾール 3 位と 4 位の最適化を行った。その結果、トリアゾール 3 位に 6-フェニルピリジン-3-イル基を導入することで溶解性が大きく改善することを見出した(31 μM, pH 6.8)。また化合物 22g のイソキノリン構造を模倣するトリアゾール 4 位の構造として、2-メチル-3-シアノフェニル基を見出し、選択性を 61 倍以上に向上させることに成功した。さらにトリアゾール 3,4 位の最適構造を組み合わせることにより、化合物 22g より優れた GlyT1 阻害活性、選択性、溶解性を兼ね備えた化合物 40u を見出した。一方、化合物 40u は室温で生体内で安定なアトロプ異性体として存在することが判明し、R 体が活性本体であることを見出した。 また (R)-40u は統合失調症のモデルである Y-maze 試験において 0.03 mg/kg po で有効性を示した。</p> <p>4) (R)-40u の効率的合成法について検討を行った。その結果、オルトエステルを用いたトリアゾール環の環化反応、および(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-ADPE を用いた光学分割により、大量スケール合成に適用可能な合成ルートを構築した。</p> <p>以上、本研究により、著者らは強力で選択的な GlyT1 阻害活性を有する化合物(R)-40u を見出し、GlyT1 阻害剤が統合失調症における学習障害、陽性症状を改善させる可能性を示した。</p>			
<div><div><p>1</p></div><div><p>5o</p></div><div><p>22g</p></div><div><p>(R)-40u</p></div></div>			